

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N° 1391

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

Pierre NEGELLEN

né le 14 août 1911 à Liffol-le-Grand (Vosges)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU
TRAITEMENT DES PNEUMONIES
PAR LES
SULFAMIDES

Président : M. TROISIER, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, Boulevard Saint-Germain, 91

1939

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

Pierre NEGELLEN

né le 14 août 1911 à Liffol-le-Grand (Vosges)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU
TRAITEMENT DES PNEUMONIES
PAR LES
SULFAMIDES

Président : M. TROISIER, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, Boulevard Saint-Germain, 91

1939



LE DOYEN TIFFENEAU

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	R. DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL- LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
	GOSSET.
Clinique chirurgicale	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique Médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale	N...
	HAZARD.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY Pathologie médicale
 BÉARNARD (H.) .. Pathologie médicale
 BERNARD (E.) .. Pathologie médicale
 BESANÇON (J.). Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale
 COSTE Pathologie médicale
 DOGNGN Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D' ALLAINES .. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES .. Pathologie médicale
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.

MM.

LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (G.) Pathologie médicale
 LAVIER Parasitologie
 LELONG Pathologie médicale
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI . Neurologie et Psychiâtrie.
 MÈNÈGAUX Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET Pathologie médicale
 MOREAU Pathologie médicale
 MOULONGUET .. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale
 PETIT-DUTAILL IS... Pathologie chirurgi-
 cale.
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SÈNEQUE Pathologie chirurgicale.
 TURPIN Pathologie médicale
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH ... Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 HEITZ-BOYER .. Pathologie chirurgicale.
 GUENIOT Obstétrique.

MM.

LARDENNOIS ... Pathologie chirurgicale
 LE LORIER Obstétrique.
 NEVEU - LEMAIRE... Parasitologie.
 SCHWARTZ Pathologie chirurgicale
 VAUDESCAL Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM. ALAJOUANINE. AUBERTIN. BRULÉ. CHABROL. DONZELOT. DUVOIR. LIAN. PASTEUR- VALLERY-RADOT SÉZARY.	Clinique médicale.	MM. BASSET. BROCQ. CADENAT. GATELLIER. MOURE. QUENU. VELTER.	Clinique chirurgicale.
	MM. ECALLE. METZGER.	Clinique obstétricale.	

V. — CHARGES DE COURS

MM. CHAILLEY-BERT, agrégé LEDOUX-LEBARD RUPPE WEIL-HALLÉ	Stomatologie. Radiologie clinique. Education physique. Puériculture.
--	---

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555816_0065

A LA MEMOIRE
DE MON PERE, Docteur en Médecine,
DE MON ONCLE, Médecin Capitaine,
morts pour la France.

A MA MERE

A MA SŒUR

*En témoignage de ma profonde
affection.*

MEIS ET AMICIS

A MON PRESIDENT DE THESE,
Monsieur le Professeur TROISIER,
Professeur de Clinique de la Tuberculose,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'Honneur.

*Hommage de très respectueuse
reconnaissance.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX :

Stages :

Monsieur le Professeur DUVAL,
Monsieur le Professeur SERGENT,
Monsieur le Professeur BAUDOUIN.

Externat :

Monsieur le Docteur Pierre-Paul LEVY,
Monsieur le Professeur Agrégé Paul CHEVALLIER,
Monsteur le Professeur Agrégé MENEGAUX,
Monsieur le Professeur Agrégé ECALLE,
Monsieur le Docteur NICAUD,
Monsieur le Docteur MOULONGUET,
Monsieur le Professeur BEZANÇON,
Monsieur le Professeur TROISIER.

*Qu'ils reçoivent l'hommage de
notre reconnaissance et de notre
entier dévouement.*

A MON MEDECIN-CHEF du 162° R.I.F.

Monsieur le Médecin-Commandant STEULLET

*Témoignage de vive et respectueuse
reconnaissance.*

Contribution à l'Etude du Traitement des Pneumonies Par les Sulfamides

INTRODUCTION

A côté du traitement classique et de la sérothérapie spécifique de la pneumonie, au cours de ces dernières années, la chimiothérapie a retenu l'attention de nombreux cliniciens et particulièrement ceux des pays anglo-saxons.

Le traitement des pneumonies par les sulfamides et leurs dérivés, encore peu répandu en France, à part quelques rares publications, présente, par contre en Angleterre et aux Etats-Unis, malgré sa date récente, une bibliographie importante relatant de nombreux et brillants succès. Rappelons, à titre d'exemple, qu'au mois de mai 1939 le Conseil de Pharmacie et de Chimie des Etats-Unis, recueillant la réponse d'une centaine de médecins à un questionnaire sur les résultats du traitement de la pneumonie par la sulfapyridine, avait pu déjà noter plus de 1.800 cas de pneumonie chez des adultes, et 650 cas chez des enfants ainsi traités. Et cependant cette thérapeutique n'a été inaugurée en Angleterre qu'en 1937 et utilisée

en France que depuis 1938. On comprend l'intérêt suscité par cette nouvelle médication surtout dans ces pays, quand on sait que la pneumonie présente là une sévérité particulièrement redoutable. O. Monod, qui a été chargé d'une mission aux Etats-Unis en 1938, rapporte que dans ce pays la mortalité par pneumonie s'élève à près de 30% des cas.

Il est à remarquer que, dans certaines de ces publications, des cas étaient traités concurremment avec la sérothérapie spécifique. Tout en reconnaissant les nombreux succès de cette nouvelle thérapeutique, il faut admettre néanmoins que la sérothérapie garde toujours ses indications. Car si, d'une part, la sulfamidothérapie agit sur la plupart des pneumonies, quelques-unes d'entre elles réagissent moins nettement; de même, si la sérothérapie a fait ses preuves, il reste néanmoins un certain nombre de cas où elle se montre peu efficace, comme pour les pneumonies à type III. Aussi ne pouvons-nous que nous associer à l'avis de notre Maître, M. le Professeur Troisier et de ses collaborateurs, MM. Bariéty et Brouet. Ils insistent sur l'utilité de l'identification des germes, de manière à pouvoir déterminer les indications respectives de la sérothérapie et de la chimiothérapie par les dérivés sulfamidés.

Dans le modeste travail que nous avons entrepris sur ce sujet, malgré son intérêt et notre désir de le

traiter d'une manière détaillée, nous avons dû nous limiter à esquisser à grands traits l'état actuel de cette thérapeutique. La guerre actuelle, notre état de mobilisé, ne nous ont pas permis de nous documenter complètement et de consulter la plupart des publications parues et que nous n'avons pu obtenir. Cependant, de ce que nous avons pu lire et analyser, nous avons pu retenir une impression très nette que le sulfamide et ses dérivés constituent un très gros progrès dans le traitement des pneumonies; ils ont une action éminemment favorable sur leur évolution et que des études comparées avec des séries de contrôle non soumises à ce traitement indiquent un abaissement considérable de la mortalité en leur faveur.

Dans une *première partie* de notre travail, nous exposons les diverses expériences effectuées par les sulfamides et leurs dérivés sur les infections à pneumocoques, tandis que dans une *deuxième partie* nous rapportons les résultats du traitement obtenus par les sulfamides et particulièrement par un nouveau dérivé, la sulfapyridine. En même temps, nous y joignons la description des incidents et complications qu'on a pu observer et la posologie de cette chimiothérapie. Des conclusions et une bibliographie détaillée terminent cette étude.

L'EXPERIMENTATION EN CHIMIOTHERAPIE ANTIPNEUMOCOCCIQUE

Peu après la découverte faite par Domagk de l'activité antistreptococcique d'une matière colorante, le Prontosil, ce même auteur, en 1935, démontre l'action de ce produit sur les pneumocoques du type III, et non pas sur ceux des types I et II. L'année suivante, Domagk trouve un composé plus efficace du Prontosil vis-à-vis du pneumocoque. Tréfouel, Nitti et Bovet démontrent que cette activité était due à une molécule très simple, incolore, le p-aminophénylsulfamide, ou 1162 F, doué d'une polyvalence exceptionnelle. Etudiant les effets de ce sulfamide, Buttle trouve que ce produit n'a que peu d'effets sur la souris infectée par le pneumocoque du type I; la survie se montre un peu plus longue avec le pneumocoque du type II. Rosenthal, chez les souris infectées par les pneumocoques des types I, II, III, trouve 25 à 50% de survie quand elles sont traitées par le 1162 F. Avec une souche isolée, la guérison survenait dans 86 à 100% des cas. Cet auteur trouve que le 1162 F présente deux qualités fondamentales : « activité existante et s'étendant à la plu-

part des groupes de pneumocoques connus ». Par contre, Whitby n'attribue presque aucune action protectrice contre 10.000 doses létales de pneumocoques de type I. Plus récemment, Long, Bliss et Feinstone, in vivo et in vitro, reconnaissent au sulfanilamide une action bactériostatique sur les pneumocoques dont il retarde la multiplication; ils ne lui attribuent qu'une efficacité restreinte dans la pneumonie lobaire. Britton constate un effet bactériostatique et bactéricide sur certains types de pneumocoques.

Cependant, les travaux expérimentaux de Rosenthal, de Kreidler, de Cooper et de ses collaborateurs, de Schmidt, chez la souris, le rat et le cobaye, démontrent une efficacité certaine du produit vis-à-vis de diverses souches de pneumocoques des types I, II, III et XIV.

Osgood expérimentalement trouve que l'association de la sérothérapie avec la chimiothérapie se montre plus efficace que chacune d'elles prise séparément. Ces faits expérimentaux sont contredits par Long, Bliss et Feinstone, qui ne trouvent aucune augmentation du pouvoir bactériostatique du sulfamide, par adjonction d'un sérum spécifique. Contrairement à Osgood, ils ne constatent aucune action antitoxique du sulfamide.

En France, Nitti, Tréfouel et Bovet s'attachent tout particulièrement à l'étude expérimentale des sulfamides suivant son mode de pénétration.

Par voie *buccale* ou *parentérale*, écrivent-ils, le 1162 F permet de protéger la souris contre une infection pneumococcique rapidement mortelle pour les témoins.

Cette protection dépend :

1. de la *dose de médicament administrée*;
2. du *mode d'infection*;
3. du *moment où l'on commence le traitement*.

En effet, en utilisant la *voie intra-trachéale*, on provoque une infection lente donnant une mortalité de 90% des rats témoins en moins d'une semaine; en administrant 0,125 gr. de 1162 F en huit jours, on obtient la guérison de la totalité des animaux.

Avec l'infection produite par la *voie sous-cutanée*, l'administration du 1162 F faite quatre heures et demie après, donne 30 % de survie des souris; par contre, en administrant 0,10 gr. de 1162 F trois heures après et continuée pendant neuf jours, on obtient la survie de 40 % de souris.

Avec l'infection par la *voie péritonéale*, la dissémination s'opère avec une telle vitesse que l'infection ne peut être enrayée que si le médicament est donné préventivement (une demi-heure avant l'infection, 0,02 gr. de 1162 F, deux fois par jour pendant cinq jours); dans ce cas, on peut compter sur 40 à 60% de survies.

L'*élimination* du 1162 F a été particulièrement étu-

diée par Marshall. Le sulfamide administré par voie buccale diffuse très rapidement dans l'organisme entier. Il est presque totalement éliminé par le rein, soit sous forme libre, soit sous forme acétylée.

Le *mode d'action* du 1162 F a été recherché par de nombreux auteurs (Colebrook, Buttle, O'Meara, Nitti, Bovet) qui ont constaté qu'il est actif sur les germes microbiens et particulièrement sur le pneumocoque.

In vitro, les doses du 1162 F nécessaires oscillent entre 5 et 15 milligrammes pour 100 cc., doses utilisées justement en thérapeutique. D'autre part, les globules blancs transforment l'action bactériostatique du 1162 F, *in vitro*, en une action bactéricide. Dans le cas du pneumocoque, le 1162 F et ses dérivés entravent la formation de la capsule (Levaditi, Whitby). Ce fait nous amène à rappeler les travaux fondamentaux de Levaditi, de Vaisman et de Krassnoff. Les recherches effectuées par Levaditi et ses collaborateurs ont démontré que :

l'encapsulation préalable des pneumocoques leur confère une activité pathogène particulièrement accusée. Véritable cuirasse, la capsule protège le germe contre l'englobement par les phagocytes et facilite sa pullulation *in vivo*. Le potentiel capsulogène se trouve donc à la clé de la virulence du pneumocoque.

D'autre part, la non-phagocytose des pneumocoques encapsulés n'est pas due à une suppression du poten-

tiel phagocytaire des leucocytes. La capsule protège non seulement les pneumocoques vivants, mais presque au même titre, les pneumocoques encapsulés tués par un chauffage à 60 degrés ou par contact avec l'éther.

Etudiant le mécanisme de la guérison chimiothérapique, Levaditi a porté son attention sur les points suivants :

a) Influence de la chimiothérapie sur la pullulation capsulogénétique du pneumocoque et les conséquences que de telles influences peuvent avoir, quant à l'évolution de l'infection;

b) Rôle du potentiel défensif de l'organisme.

Quand le médicament agit curativement, il le fait de deux manières :

1) En modifiant le milieu intérieur, afin de le rendre inapte à favoriser la segmentation normale et la capsulogénèse du microbe, et

2) en assurant la destruction, plus ou moins totale et définitive du germe, grâce à l'intervention des phagocytes.

De tous ces faits, Levaditi tire les conclusions générales suivantes :

« La virulence des pneumocoques dépend plus du potentiel capsulogène du microbe que de la capacité phagocytaire des leucocytes. Une souche de pneumocoques est pathogène pour la raison qu'elle trouve

dans l'organisme les matériaux nécessaires à sa pullulation capsulo-génétique. Les médicaments sulfurés thérapeutiquement actifs (ou, ce qui semble plus probable, les dérivés que l'organisme élabore à leurs dépens), en rendant le milieu intérieur impropre à favoriser la multiplication capsulogénétique du germe, rend le pneumocoque apte à être englobé par les leucocytes. En l'absence de cette cuirasse protectrice qu'est la capsule, le microbe devient facilement la proie des phagocytes; il est alors voué à une mort certaine, à moins que, par voie de sélection et se vaccinant à son tour, il réussisse à échapper à la phagocytose et à provoquer des récides, ce que l'expérimentation confirme. Il en résulte que les dérivés benzéniques sulfurés, azoïques ou non, agissent *in vivo* sur le germe pathogène (streptocoque, pneumocoque) par l'intermédiaire de l'organisme, dont le rôle consiste à transformer le médicament, à régler le rythme de son élimination, à entraver la multiplication normale du microbe, à empêcher sa capsulogénèse et à assurer sa destruction temporaire ou définitive au moyen de l'appareil phagocytaire. »

Jusqu'en 1938, il est certain que c'est le p-amino-phénylsulfamide ou 1362 F qui a été le plus utilisé parmi les composés organiques du soufre pour combattre l'infection pneumococcique. Mais les dérivés qui depuis un an ont retenu l'attention tant des biolo-

gistes que des cliniciens sont ceux du groupe *pyridinique*. Rappelons auparavant que parmi la centaine de dérivés étudiés il en est trois ou quatre qui semblent avoir démontré une plus grande efficacité que les sulfamides habituels. C'est ainsi que Rubegni rappelle que la *benzilidène de Schiff*, base d'un diamino-diphénylosulfone était le plus efficace des sulfamides pour prolonger la vie des souris infectées par le pneumocoque du type I, si bien qu'une moitié de souris infectées par une dose létale de culture survivait pendant trente jours, mais le composé était plus toxique que les sulfamides. De même, in vivo, Fourneau, Tréfouel, Nitti et Bovet ont rapporté des résultats très brillants avec un dérivé sulfamidique, le *di-(p-acétyl-amino-phényl)-sulfone* ou 1399 F dans l'infection pneumococcique de la souris. Il est certain que la série des *sulfones* se montre pleine de promesses, bien qu'elle soit à peine sortie du domaine expérimental.

Whitby trouve deux *diaminobenzènes sulfamides* plus efficaces que le sulfamide dans l'infection expérimentale du type I.

Girard, Rey et Richard ont employé le *4-nitro-4' acétylaminodiphénylsulfoxyde* (corps 47) et Feldt et Collier ont loué in vivo les propriétés antipneumococciques de l'*aurodetoxine*.

Etant donné l'importance du groupe *pyridinique*, actuellement le plus employé dans les pays anglo-sa-

xons, il nous a semblé utile de le décrire en détails, au risque de nous répéter avec ce qui a été déjà dit concernant les sulfamides en général. Nous empruntons en grande partie notre documentation à Rubegni, qui en a fait une étude très consciencieuse.

Le premier composé de ce type paraît avoir été utilisé expérimentalement par Ewins et Phillips, sous le nom de M. et B. 693.

Au Conseil de Pharmacie et de Chimie des Etats-Unis, il a été enregistré sous le terme impropre de *sulfapyridine*. Du point de vue chimique, il peut être représenté par les formules suivantes :

2-sulfanilamidopyridine;

2-paramino-benzène-sulfamido-pyridine;

N2-sulfanilil-2-aminopyridine;

N2 (2 pyridyl) sulfanilamide.

Par ces formules, on voit que le composé diffère de celui des sulfamides en ce qu'un hydrogène du groupe SO^2NH^2 est remplacé par un groupe basique de pyridine. Dans les publications on le trouve le plus souvent mentionné sous les termes de sulfapyridine, M. et B. 693, ou plus simplement 693, ou encore de Dagenan.

La sulfapyridine se présente comme une substance cristalline blanche inodore et pratiquement insipide avec un point de fusion à 192°C. , peu soluble dans l'eau; il forme des sels solubles dans l'eau avec des bases fortes et avec les acides minéraux.

C'est Whitby qui, en mai 1938, publia les premiers travaux expérimentaux avec cette substance. Cet auteur constata que le 693 présentait une grande activité chimiothérapique vis-à-vis de divers types de pneumocoques, particulièrement pour les types I (contre 10.000 doses mortelles), VII et VIII, et une activité moindre quoique toujours considérable vis-à-vis des types II, III et V. Cependant, Mac Lean, Rogers et Fleming constatent que la sensibilité des pneumocoques vis-à-vis du 693 n'est pas tant en relation avec le type du germe que plutôt avec la qualité individuelle de la souche. La majorité des auteurs qui s'en sont occupés ont constaté que ce corps a une action nettement supérieure aux autres sulfamides vis-à-vis du pneumocoque aussi bien in vitro que dans les infections expérimentales de la souris. Les opinions par contre divergent considérablement pour expliquer cette action. Nous avons déjà cité l'explication fournie par Levaditi concernant les composés organiques du soufre en général. En ce qui concerne le 693, Mac Intosh et Whitby pensent que cette substance ne stimule pas et n'agit pas sur les défenses organiques, ne révélant aucune action sur la qualité, la quantité et la rapidité de production des anticorps spécifiques connus.

Pour Fleming, le sang mélangé à ce médicament, comme cela se produit chez les malades traités, démontrerait une augmentation du pouvoir antibacté-

rien, qui serait dû au sérum et non à une augmentation de l'efficacité leucocytaire. Il se produirait une inhibition de la croissance du germe, mais non une action bactéricide. Cet auteur admettrait également la possibilité d'une atténuation dans la production des toxines par le germe. C'est dans ce sens qu'on pourrait admettre les modifications de l'aspect des colonies des pneumocoques constaté par Mac Lean, Rogers et Fleming.

Les avis sont également partagés concernant l'action directe du produit sur le germe, modifiant son aspect. Comme Levaditi, Whitby admet qu'il y aurait une action définie sur la capsule du germe, conception à laquelle s'oppose Long, Fleming et d'autres. Pour ces derniers, les altérations capsulaires pourraient être dues à des faits d'autolyse ou à un processus terminal, par lequel l'organisme se libère des pneumocoques morts.

La majorité des auteurs sont d'accord pour reconnaître au médicament une action inhibitrice à la multiplication et à la croissance des germes, une action *bactériostatique*. Il pourrait aussi s'agir d'une neutralisation d'une fonction métabolique ou d'une activité enzymatique des germes, comme le suspectent Mac Intosh et Whitby, ou bien encore d'une inhibition de la production des toxines, qu'on ne peut encore préciser.

En admettant le seul pouvoir bactériostatique du produit sur la capsule des pneumocoques, la mort des cocciis serait due aux seules défenses naturelles de l'organisme, car les cocciis ne sont pas influencés par le médicament. Par conséquent, cette défense serait d'autant plus active que serait plus élevé le degré d'immunité de l'animal en expérience, et d'autant plus manifeste serait l'action apparente du médicament. C'est sur cette conception que sont basés les essais expérimentaux de l'association avec la chimiothérapie sulfamidique, de l'immunothérapie soit *passive* (Fleming, De et Basu, Lœventhal), soit *active* (Cokkinis et Mac Elligott, Mac Lean, Rogers et Fleming). Cette association donnerait un résultat supérieur aux divers traitements effectués auparavant.

Mac Lean, Rogers et Fleming ont révélé qu'*in vivo* et *in vitro* il se produit une résistance acquise à ce produit par les pneumocoques adultes longtemps en contact avec le sulfamide. C'est dans ce sens qu'on pourrait interpréter les faits rapportés par Daddi, qui a réussi à rendre résistants à la sulfapyridine une souche de pneumocoques du type I, au moyen d'une culture sur bouillon-sérum contenant des concentrations croissantes du médicament. De même en pathologie humaine, on peut vérifier cette espèce d'accoutumance du germe au médicament. C'est ainsi que Ross, dans un cas de méningite à pneumocoques, constata que le

pneumocoque prélevé post mortem, malgré un traitement intensif par le 693, s'est démontré plus résistant au produit que le même germe isolé prélevé au cours de la maladie.

De tous ces faits expérimentaux, qui ne sont pas complètement éclaircis encore, on peut toutefois dégager la certitude que les sulfamides et leurs dérivés ont une action antipneumococcique des plus nettes.

TRAITEMENT DE LA PNEUMONIE PAR LES SULFAMIDES ET LEURS DERIVES

Au point de vue clinique, nous devons surtout retenir que la chimiothérapie des pneumonies au cours de ces dernières années a été principalement effectuée par deux médicaments sulfamidés, qu'on retrouve presque dans toutes les publications : p-aminophénylsulfamide ou 1162 F et la sulfapyridine ou M. et B. 693. Cette dernière est plus récemment employée et tend à remplacer le premier. Nous envisagerons successivement ces deux produits en rapportant certains des résultats cliniques obtenus.

A. — TRAITEMENT PAR LE 1162 F

Le 1162 F est connu sous des noms les plus variés suivant les pays où il a été déposé; dans les pays anglo-saxons on le désigne surtout sous le nom de *sulfanilamide*.

C'est Heintzelmann, Hadley et Mellon qui, les premiers, en 1937, utilisèrent le p-aminobenzènesulfonamide dans 9 cas de pneumonie à pneumocoques à

type III. Ces auteurs eurent 7 guérisons et 2 morts. Ces résultats comparés à une série de 10 malades soignés pendant la même période et n'ayant pas reçu de sulfanilamide et où il y eut 8 morts et 2 guérisons, démontrèrent avec évidence l'efficacité du produit : 22% de mortalité pour les cas traités, 80% pour les cas non traités. Par contre, on ne pouvait affirmer à ce moment l'influence du traitement sur la durée de l'évolution, étant donné qu'il s'agissait de pneumoniques à un stade avancé de la maladie, traités depuis de nombreux jours; de sorte que les cas guéris le furent au delà des sept jours classiques de l'évolution habituelle.

La même année, Miller rapportait un cas de pneumonie de type III où la crise de défervescence se produisit sous l'effet du traitement.

En 1938, Louis rapporte 6 cas guéris par la même thérapeutique. La même année, Sadusk publie 9 cas de pneumonie du type III traités efficacement par le sulfanilamide.

En France, c'est à Cain, Cattan et Sikorav que nous devons la première publication et les brillants résultats obtenus avec le 1162 F dans 7 cas de pneumonie plutôt graves, où la chute de température se produisit après un à deux jours de traitement avec amélioration des signes infectieux. Cattan, reprenant cette étude dans un article récent, écrit à ce sujet :

« En général, on a affaire à un pneumonique au

troisième jour de sa maladie, avec des signes physiques évidents ne permettant pas de doute. Par le traitement sulfamidé, parfois l'amélioration se note dès le soir même; l'ascension vespérale habituelle fait défaut. Le lendemain la température est à 38°, parfois en « douze heures à 37° ».

Si la médication est maintenue aux mêmes doses, le surlendemain au plus tard la fièvre a disparu et ne reparaitra pas si l'on a soin de continuer pendant plusieurs jours l'administration du sulfamide.

En même temps le pouls suit l'évolution thermique, la dyspnée disparaît et, en général, le malaise, la fatigue. Cependant la défervescence ne s'accompagne ni de la crise sudorale, ni de la crise urinaire; celle-ci se produit 4-5 jours après la chute de température.

Quant aux *signes physiques*, on observe que le souffle et surtout les râles survivent à la chute de la température.

A la radio, on peut constater que le foyer pneumonique, quelques jours après la défervescence, se maintient même plus dense et plus étendu qu'au cours même de la maladie.

Cependant, affirme Cattani, il est certain que la sulfamidothérapie n'a pas uniquement un effet antithermique mais également antitoxique, comme on le constate d'une manière analogue pour l'érysipèle : disparition de la fièvre et des phénomènes toxiques, persis-

tance de la plaque érysipélateuse pendant quelques jours.

Il est nécessaire de maintenir pendant un temps assez long, en réduisant il est vrai les doses, la médication sulfamidée (Cattan, Evans et Gaisford) ; sinon, rechute marquée par la reprise de la fièvre et l'apparition de nouveaux râles.

Naturellement, comme avec tout mode de traitement, on a également noté des *échecs*. Certains de ceux-ci s'expliquent aussi par un diagnostic erroné ; ainsi Cattan rappelle le cas d'un malade présentant tous les signes de la pneumonie lobaire franche aiguë où la sulfamidothérapie n'eut aucun effet. A l'autopsie, on reconnut qu'il s'agissait d'une pneumonie caséuse tuberculeuse.

Dans d'autres cas, la localisation pulmonaire n'est que la traduction d'une septicémie à foyers multiples. Un autre cas cité par Cattan a été trouvé porteur d'un épnnement péricardique volumineux.

Cependant, chez le vieillard fatigué, la sulfamidothérapie est moins active que chez l'adulte : reprises successives de la température et nouveaux foyers pulmonaires. Néanmoins il y a d'heureuses exceptions.

Pour Cattan, qui se montre un défenseur convaincu du 1162 F, ce dernier se montrerait remarquablement efficace ; le 693 serait moins bien toléré, causant des

nausées et des vomissements rendant l'administration difficile. Pour Lépinay, les deux corps auraient la même toxicité, mais le 693 provoquerait des réactions immédiates plus fréquentes.

Parmi les incidents relevés par Cattan, il faut mentionner la *cyanose*, que nous discuterons plus loin. Elle se présente dans l'immense majorité des cas, mais n'offre aucune gravité, indiquant simplement qu'il faut réduire les doses sans interrompre toutefois le traitement. Cette cyanose peut disparaître malgré la poursuite du traitement.

Quant au *dosage*, Cattan considère qu'étant donné la brièveté du traitement on peut utiliser d'emblée de fortes doses sans augmenter les chances d'accidents.

Cet auteur conseille 4 à 5 gr. de produit actif répartis dans la journée par dose de 0 gr. 50, et ceci jusqu'à la chute de température. Primitivement avec Cain ils prescrivaient à la dose de six comprimés de 0 gr. 50 qu'ils poursuivaient pendant quatre jours en moyenne. Parmi les autres auteurs français ayant employé le 1162 F, notons Ravault, Girard, Muller et Grumbach, qui ont utilisé en outre le 693 dans 10 cas de pneumonie lobaire. Ces auteurs relèvent deux échecs complets. Pour les 8 autres cas, la chimiothérapie donna des résultats indiscutables et souvent des plus nets. Ces dérivés agissent avant tout sur la *courbe thermique*, qui baisse rapidement, et sur l'ensemble des si-

gnes généraux. Comme les auteurs précédents, ils constatent que les signes physiques pratiquement ne sont pas influencés. Souvent, il semblerait que l'administration de sulfamides amènerait une prolongation anormale de leur durée. Ces auteurs n'observèrent pas d'intolérance ou d'accidents graves dus à la médication. Dans quelques cas, l'apparition d'une intolérance gastrique absolue fit arrêter le traitement.

Barbier, Rougier, Léger et Jacques retirent une impression favorable de l'action des sulfamides sur la courbe de température, presque toujours brisée assez vite, sur l'état général qui s'améliore. Mais le médicament n'agit pas sur le foyer pulmonaire qui continue à évoluer; la crise de diurèse n'apparaît que tardivement; la sédimentation reste élevée pendant plusieurs jours; les complications locales restent possibles. Il est donc nécessaire, écrivent-ils, de surveiller ces malades au delà de la défervescence, et il semble utile de faire au bout de deux ou trois jours un rappel thérapeutique de deux jours. Dans l'ensemble, l'évolution a été favorable, puisqu'il y a eu 21 guérisons sur ces 23 cas. Quant à Mouriquand et ses collaborateurs, ils n'ont constaté qu'une action relative sur les pneumonies traitées par les sulfamides.

Avec un dérivé soluble du sulfamide, le 109 M (para-amino-phénylsulfamide méthylène sulfuré de soude), Besnoit et Grupper traitant 25 cas de pneumo-

pathies aiguës graves dont 10 pneumonies, trouvent dans tous leurs cas une transformation rapide de l'état général, avec diminution manifeste des troubles pulmonaires et une chute précoce de la température.

Reddick a traité 94 pneumoniques âgés de plus de 14 ans, par la seule thérapeutique sulfamidique, avec une mortalité de 19% ; sa statistique comprenait des malades qui, au début du traitement, se trouvaient dans un état des plus graves. Dans 58 cas, où le traitement avait été commencé au premier, deuxième et troisième jour de la maladie, la mortalité était de 5,1 %.

Enfin, parmi les auteurs plus récents restés fidèles au sulfanilamide, on peut citer Price et Myers, qui rapportent une statistique de 115 pneumoniques ainsi traités, qu'ils comparent avec 40 malades ayant reçu du sérum et 94 soumis à un traitement purement symptomatique. Ils en font une étude détaillée analysant leurs résultats sous divers points de vue : le type du pneumocoques, l'âge des malades, durée de la pneumonie avant le traitement, l'étendue de la consolidation pulmonaire, l'hémoculture, la numération leucocytaire, durée après le début du traitement, les maladies associées et les complications. Notons que dans leur statistique la mortalité s'élevait à 15,7% pour tout le groupe soumis au sulfanilamide, tandis qu'elle était de 30,8% pour les séries de contrôle. La mortalité pour 57 malades avec une pneumonie à pneumocoques de

types I, II, V, VII et VIII, traités par le sulfanilamide était de 10,5%, tandis qu'elle était de 27,5% pour les 40 malades des mêmes types traités par le sérum.

Sur 21 malades avec une bactériémie pneumococcique traités par le sulfanilamide, sept succombèrent; des douze traités par le sérum, six sont morts, tandis que pour les 15 cas de contrôle 13 succombèrent.

La manifestation toxique la plus importante observée par ces auteurs fut l'*anémie*. Chez 5,2 % des malades traités par le sulfanilamide, il se produisit une *anémie hémolytique grave*, tandis que dans 18,2% des cas il s'ensuivit une *anémie secondaire modérée*.

De tous ces cas traités par les sulfamides, on peut tirer la conclusion en constatant la diminution nette de la mortalité par rapport aux cas non traités par cette chimiothérapie. On peut conclure à l'effet incontestablement favorable du produit.

B. — TRAITEMENT PAR LA SULFAPYRIDINE OU M. ET B. 693

Consécutivement aux recherches de Whitby démontrant expérimentalement l'efficacité antipneumococcique de la sulfapyridine, peu après Telling et Oliver eurent l'occasion de l'utiliser dans un cas clinique. Il s'agissait d'une femme de 65 ans avec une pneumonie

grave à pneumocoques de type III et qui guérit au septième jour. Peu après, Evans et Gaisford furent les premiers à apporter une statistique portant sur 200 cas dont 100 furent traités par le M. et B. 693, les 100 autres servant de témoins; il y eut 8 morts pour le premier groupe et 27 pour le second. Analysant leurs 8 cas de morts, les auteurs font remarquer que 6 d'entre eux avaient reçu des doses faibles ne dépassant pas 3 gr. par jour, alors qu'ils étaient à la période d'essai n'ayant pas encore établi la dose convenable.

Etudiant les effets du produit, les auteurs ont constaté que dans 37 cas traités, la température s'est abaissée au cours des 24 premières heures, dans 23 autres cas au cours des 24 heures suivantes, soit 60 cas au cours des 48 heures, alors que dans les cas de contrôle cette chute de température ne s'était produite que dans 34 cas au cours des 48 heures. Les cas traités présentent un avantage net sur les cas de contrôle. En même temps que cette chute de température, on observe la diminution de la toxémie et chez ceux présentant du délire, la reprise de la conscience.

Avec les petites doses, les auteurs ont constaté que la température devenait normale pendant un à trois jours pour remonter à nouveau. Cette pyrexie secondaire était accompagnée en même temps d'une extension du processus pneumonique.

La plupart des publications qui ont paru après l'ar-

ticle fondamental d'Evans et de Gaisford ont adopté la posologie de la sulfapyridine indiquée par ces auteurs : dès l'admission du malade, donner 2 gr. du produit, puis 1 gr. toutes les quatre heures, pour arriver à un total s'élevant à 25 gr. En procédant suivant ce plan, ces auteurs ont trouvé que la température et les symptômes toxiques, particulièrement le délire, s'amendaient plus rapidement.

Ils n'ont constaté comme effet toxique du traitement qu'une *cyanose* quand on employait des doses trop élevées; l'examen spectroscopique du sang révéla, dans 6 cas, la présence de la *métahémoglobine*, jamais de *sulfohémoglobine*. Whitby, qui observa fréquemment des *nausées* et des *vomissements*, les attribuent à une irritation locale d'un estomac sensible et non d'origine centrale. Aussi il conseille d'administrer le produit par voie parentérale en suspension dans de l'huile d'olive. Cependant certains auteurs font remarquer que même la voie parentérale n'évite ni les nausées ni les vomissements.

Dyke et Reid ont traité 8 cas de pneumonie lobaire admis entre le premier et le quatrième jour de la maladie; chez tous leurs malades, ils assistèrent, en 12 à 24 heures après le début du traitement, à la chute par crise de la température ou du pouls et à une rapide amélioration de l'état général.

Agranat, Dreosti et Ordman ont également utilisé

le M. et B. 693 dans les hôpitaux de l'Afrique du Sud, tant parmi les indigènes que les Européens atteints de pneumonie. Sur 71 indigènes traités par le 693 et 86 autres non traités par ce produit, on trouva 8,5% pour le premier groupe et 18,6% de mortalité pour le second groupe; chez les Européens, 7,4% de mortalité pour le groupe traité et 22,2% pour les cas témoins.

En France, mentionnons Benda, qui se montre un partisan enthousiaste de ce mode de traitement; il a traité 7 cas de pneumopathie dont 5 à pneumocoques. Delore et Devant résument leurs constatations d'après quelques observations de pneumopathies traitées par le corps 693 :

1. abaissement constant et rapide de la température;
2. pas d'action évidente sur les signes physiques;
3. dissociation des éléments classiques de la crise pneumonique;
4. la polyurie ne se manifeste que quelques jours après la baisse de température;
5. apparition d'une suppuration pleurale dans un cas en période d'apyrexie et d'un autre foyer de pneumonie dans un autre cas;
6. fréquence relative des troubles digestifs et de l'asthénie;
7. nécessité de continuer la surveillance du malade malgré la défervescence thermique.

Meerseman, Duval, Grégoire et Colombel, ayant eu à soigner 11 cas dont 4 pneumonies franches, ne peuvent tirer de conclusions définitives. Ils insistent sur les difficultés qu'il y a à apprécier exactement l'efficacité d'une thérapeutique pour des affections à évolution cyclique et régulière telle que la pneumonie. Ces réserves faites, ils déclarent retirer une impression favorable qui, jointe à l'absence d'incidents, leur paraît justifier des essais ultérieurs.

Le nombre de travaux à citer et à analyser dépassant le cadre de ce travail, la plupart se répétant du point de vue des symptômes et incidents observés, il nous a semblé plus utile de résumer un travail récent et important comprenant un grand nombre de cas qui, en somme, reflèterait le plus exactement la valeur de cette thérapeutique.

Pepper, Flippin, Schwarz et Lockwood apportent les résultats de la statistique la plus importante portant sur 400 cas de pneumonie traités par la sulfapyridine et comprenant 100 cas déjà précédemment publiés. Des examens radiologiques ont été pratiqués dans 66,6% des cas, et des hémocultures furent faites dans 94% des cas.

Ces auteurs ont inclus dans leur étude tout malade ayant reçu le traitement depuis douze heures ou davantage. Ont été exclus sept malades qui ont suc-

combé en moins de douze heures après le début du traitement à la sulfapyridine.

Leurs résultats thérapeutiques furent les suivants :

Mortalité. — Sur 400 cas, 84% étaient causés par le pneumocoque des types I à VIII et du type XIV. Dans 197 cas, soit à peu près la moitié de tout le groupe, le pneumocoque en cause appartenait à l'un des trois premiers types. Pour ce groupe de 197 cas, la mortalité était de 9,6% ; 104 cas de type I avait une mortalité de 5,8% et 63 cas de type II une de 16,4%.

La mortalité du type III est généralement élevée, due au fait, pensent ces auteurs, que le pneumocoque du type III est souvent la cause de la pneumonie chez des sujets débilités ou séniles. Ceci semble confirmé par l'âge moyen de 54 ans 1/2 du groupe des 11 cas mortels de l'infection à type III.

La fréquence de la *bactériémie* dans ces séries était faible. Dans 41 cas on obtint une hémoculture positive avec une mortalité pour ce groupe de 22%.

La mortalité chez les sujets de race blanche était plus élevée que chez les nègres.

Les pneumoniques ayant présenté dans leurs antécédents une néphrite ou une affection cardiaque offrait une mortalité de 23,7%, de trois à quatre fois plus élevée que celle des autres pneumoniques.

Dosage. — En général, la majorité des malades

étaient traités suivant les prescriptions formulées par Evans et Gaisford.

Une dose initiale, par la voie buccale, de 2 gr. était suivie d'une dose de 1 gr. toutes les quatre heures, jusqu'à ce qu'on obtint un total de 25 gr.

A certains points de vue, Pepper et ses collaborateurs ont modifié le dosage total.

Malgré que les malades traités au cours des cinq premiers jours de leur maladie recevaient en général un total de 25 gr., quand le traitement était commencé plus de cinq jours après le début, un total de 15 gr. était habituellement suffisant pour arrêter l'infection.

Tout malade avec une hémoculture positive recevait au moins 25 gr.; dans quelques cas, on donnait un total de 50 gr.

Quand il existait des signes d'une extension de l'infection, même quand la température était tombée à la normale, on administrait des quantités donnant un total plus élevé.

Le taux de la sulfapyridine dans le sang était déterminé au moins une fois au cours du traitement chez la plupart des malades. Il s'élevait en moyenne entre 4 et 6 mmgr. par 100 cc. (d'un minimum de 1,2 à un maximum de 18 mmgr.).

Effets du médicament sur le rein. — Chez les malades âgés, et surtout ceux présentant une atteinte rénale, le dosage total ne devait pas dépasser 15 gr. La

possibilité dans ce groupe d'une élimination rénale difficile était suggérée par un taux élevé de sulfapyridine dans le sang chez quelques malades soumis à des doses relativement petites de médicament. Cependant, un malade qui eut une pneumonie de type V au cours d'une néphrite présentait un taux faible de sulfapyridine dans le sang après 7 gr. de médicament donné en 24 heures.

Le premier, Stockinger a constaté des cristaux de sulfapyridine dans l'urine des malades traités.

Antopol et Robinson et Gross, Cooper et Lewis ont trouvé des *concrétions urinaires* composées en grande partie de sulfapyridine libre et acétylé chez les rats, les lapins et singes à qui on donna de la sulfapyridine par la voie buccale.

Southworth et Cooke ont rapporté des cas d'*hématurie*, de douleurs abdominales et de rétention azotée chez trois malades qui avaient reçu de la sulfapyridine par la voie buccale.

Pepper et ses collaborateurs ont trouvé sur 381 malades 27 fois des globules rouges dans les urines, soit dans 7% des cas.

Comme Reimann affirme que les cellules et les globules rouges du sang ne sont trouvés que dans environ 4% des cas de pneumonie lobaire, il s'ensuivrait que l'hématurie surviendrait nettement plus fréquemment chez les sujets traités par la sulfapyridine. Dans seule-

ment 14 des 277 malades ayant eu leurs urines examinées au cours du traitement, on trouva une hématurie après le début de la sulfapyridinothérapie. Cette fréquence de 5,4% est légèrement au-dessus de la fréquence de l'hématurie signalée par Reimann.

Dans la plupart des cas, l'hématurie était constatée à une ou deux reprises, et souvent disparaissait même après que la sulfapyridine continuait à être donnée.

Des examens histologiques des reins de 12 des sujets ayant succombé n'offrirent rien de particulier.

Cependant, malgré cette absence de lésion, la fréquence élevée d'hématurie qui était massive dans trois cas, et les constatations cliniques et de laboratoire font admettre aux auteurs que, dans l'avenir, le dommage rénal par le traitement à la sulfapyridine doit être considéré comme une des séquelles les plus communes de ce type de médicament.

Influence du médicament sur l'évolution de la maladie. — En dehors de la chute de température, de l'amélioration du pouls, de la dyspnée, de l'état général cités par tous les auteurs, Pepper et ses collaborateurs ont été incapables de déterminer si la résolution de la consolidation pneumonique est hâtée par l'action du médicament. La persistance des signes physiques, alors que la température a baissé, que la toxémie a disparu, indique que, l'hépatisation rouge une fois produite,

les altérations pathologiques du poumon doivent suivre leur processus habituel.

Cependant, dans les cas où le traitement a été institué avant la démonstration d'une consolidation pulmonaire vraie (par la radio ou les signes physiques), dans ces cas, il semblerait que la consolidation dense semble avoir avorté et la résolution du processus s'être produite plus complètement.

Chez la plupart des malades, la chute critique de la température était suivie en l'espace de 12 à 24 heures par une chute rapide à la normale du tableau leucocytaire. Ceci représentait un signe favorable (Pepper) ; dans les cas où la numération leucocytaire restait élevée malgré un traitement convenable à la sulfa-pyridine, l'amélioration clinique habituelle était retardée. Dans ces cas, où l'infection se propageait, où d'autres complications survenaient, il se produisait une élévation leucocytaire plusieurs jours après l'arrêt du traitement.

Complications. — Pepper constata seulement dans 5 cas un empyème purulent. Dans 11 cas, épanchement pleural abondant, nécessitant la thoracenthèse.

Cette faible fréquence de complications septiques confirme l'aptitude des sulfamides à prévenir l'extension du processus infectieux à travers les tissus normaux.

Intolérance, réactions toxiques. — Le plus souvent, parmi les phénomènes d'intolérance, ce sont les *nausées* et les *vomissements* qui ont été cités.

Ils sont, d'après Marshall et d'autres, d'origine plutôt centrale que locale, car tous deux ont été également observés à la suite de l'administration du sel soluble de sulfapyridine par voie intraveineuse.

Chez 25 malades, les vomissements étaient si sévères, qu'on dût interrompre le traitement, mais non avant qu'on eût administré 12 gr. Aucun de ces malades ne succomba.

Chez 144 malades, les vomissements étaient pénibles à supporter sans exiger cependant l'arrêt du traitement. Ces vomissements n'empêchent pas en tout cas l'absorption du médicament, car on trouvait un taux élevé de sulfapyridine dans le sang, alors que le vomissement s'était déjà produit peu après l'administration de chaque dose. Les autres croient que dans ces cas il s'agirait d'une réaction psychique causée par le goût désagréable du médicament.

Pour prévenir la nausée ou le vomissement, Pepper conseille les mesures suivantes :

1. Mélanger le médicament avec de l'eau, du jus de fruit ou du lait;
2. administration de petites quantités de bicarbonate de soude ou d'une solution d'hydroxyde d'aluminium, après ingestion du médicament;

3. arrêt temporaire du traitement pour une ou deux doses;
4. emploi de barbiturates et de l'hydrate de chloral;
5. introduction du Na Cl et dextrose par voie intraveineuse;
6. emploi de l'acide nicotinique en doses quotidiennes de 300 à 450 mmgr.; celui-ci a d'ailleurs donné des résultats encourageants à Pepper chez quelques malades.

Enfin certains auteurs ont utilisé de l'*oxygène* par voie respiratoire.

Les symptômes d'intolérance ne se produisent pas aussi souvent avec la sulfapyridine qu'avec le sulfanilamide, contrairement à l'opinion de Cattan et de Lévinay.

Dans deux cas il y eut une *leucopénie marquée*, mais aucun cas d'agranulocytose.

Une *anémie hémolytique* s'est produite seulement chez un malade, mais chez plusieurs autres une chute de globules rouges de plus de 2 millions et une diminution de l'hémoglobine jusqu'à 40%.

La *cyanose* est apparue ou s'est exagérée après le début de la sulfapyridine dans 12% des cas. Cette cyanose n'indique pas nécessairement une diminution de l'oxygénation du sang et ne constitue pas une indication à interrompre l'usage du médicament.

Dans 2 cas il y eut une *fièvre médicamenteuse*.

Chez quelques malades, *ascension thermique secondaire* après la chute thermique; augmenter la dose du médicament.

Comme parfois la sulfapyridine peut produire des effets d'intolérance, on doit l'employer tout en tenant compte de ses possibilités toxiques. Il faut toujours suivre soigneusement les malades auxquels cette chimiothérapie est appliquée; ne pas omettre de pratiquer un examen des urines en vue des hématies possibles, des cristaux et de l'urobiline et la numération sanguine en vue de l'anémie et de la neutropénie possibles.

ASSOCIATION DE LA SÉROTHÉRAPIE

A LA CHIMIOTHÉRAPIE SULFAMIDIQUE

Certains auteurs ont trouvé un avantage d'associer le traitement par les sulfamides ou leurs dérivés avec la sérothérapie spécifique. Ainsi Finland et Brown, dans plusieurs de leurs communications, se sont attachés à déterminer pour chaque type de pneumonie un traitement correspondant par la sérothérapie spécifique et le sulfanilamide. Ils utilisaient cette association, par exemple dans les pneumonies à pneumocoques de type I, dans les cas graves vus tardivement, particulièrement les cas avec hémoculture positive, ou

dans les cas présentant des complications régionales ou organiques ou à infections mixtes.

Ces auteurs traitèrent ainsi 13 malades; l'âge de ceux-ci était en moyenne de 42 ans; la quantité moyenne d'anticorps employé fut de 338.000 unités par malade et celle du sulfanilamide de 44 gr., donné en moyenne pendant sept jours.

Les hémocultures étaient positives avant le traitement avec la seule sérothérapie; mais l'hémoculture devint et resta stérile après qu'on eût donné du sulfamide et davantage de sérum.

Dans le deuxième cas, l'hémoculture resta positive après un jour de traitement associé.

Pour les quatre derniers cas bactériémiques, toutes les hémocultures devinrent stériles après sérothérapie seule ou associée au sulfamide.

Cependant, pour le cas 13, cinq hémocultures quotidiennes devinrent stériles après le début du traitement, mais deux hémocultures prises ultérieurement montrèrent des pneumocoques à type I. Ce malade présentait un murmure cardiaque et probablement avait une endocardite végétante, sans que toutefois on pût constater des phénomènes emboliques. Sur ces 13 cas il y eut 5 morts.

Dans 8 autres cas, en associant la sérothérapie au sulfamide, les mêmes auteurs obtinrent, au cours de 1937-1938, 3 morts et 5 guérisons.

Malgré que les auteurs n'aient eu qu'un petit nombre de cas avec un mauvais pronostic, ils pensent pouvoir affirmer l'avantage qu'on aurait à se servir du sulfamide comme adjuvant précieux de la sérothérapie, surtout dans les cas de pneumocoque du type II, avec bactériémie où le traitement est commencé tardivement. Ce produit peut également être utile dans d'autres cas, quand des sérums à faible activité sont utilisés.

En outre, les mêmes auteurs ont traité les pneumonies à pneumocoques des types V et VII par association de sérum spécifique et de sulfamide dans 6 cas. En général, ils employèrent ce produit comme complément dans les cas compliqués d'infections à streptocoques hémolytiques ou quand la bactériémie s'est manifestée tardivement. Trois morts, trois guérisons. Les 5^e et 6^e cas présentaient une endocardite infectieuse où l'action bactériostatique du médicament ne semblait pas agir efficacement.

Lœffler, Hegglin et Maier, qui sur 8 cas de traitement associé, sérothérapie plus Dagenan, ont observé 8 guérisons, écrivent : De nouvelles expériences cliniques vont démontrer si l'optimum du traitement de la pneumonie ne consisterait pas d'associer la sérothérapie avec la sulfapyridine. Il pourrait sembler que la sérothérapie soit complètement mise de côté par la sulfapyridine. Ils sont également convaincus que le

traitement chimiothérapique soit la méthode de l'avenir, cependant dans les cas les plus graves « nous ne pouvons renoncer, écrivent-ils, à l'emploi du sérum. » Ces auteurs citent un cas personnel qui fit une défervescence lente au Dagenau (type XVI) ; cependant, au sixième jour, de nouveau forte reprise de la fièvre et tableau très menaçant. Défervescence en éclair et désintoxication aussitôt après 180.000 unités de sérum pneumococcique (type II).

Enfin, Flippin et Pepper ont traité un de leurs quatre cas de pneumonie lobaire par association de M. et B. 693 et de sérum spécifique; cas qui guérit. Malgré qu'ils ne rapportent pas le compte rendu de leur observation, ces auteurs émettent l'avis que le corps 693 peut se montrer plus efficace quand il se trouve associé à la sérothérapie spécifique.

CONCLUSIONS

1) La sulfamidothérapie introduite d'abord pour les infections à streptocoques a été utilisée pour les pneumococcies, à partir de 1936. Deux des sulfamides ont particulièrement été utilisés dans la pneumonie : le p-aminophénilsulfamide (1162 F) et depuis 1938 une sulfamidopyridine (693).

2) Les premiers essais cliniques furent tentés dans les pays anglo-saxons, en Amérique et en Angleterre; les résultats des cas traités par les sulfamides, comparés à des cas de contrôle, ont démontré un abaissement considérable de la mortalité, passant dans certaines statistiques de 25% à 7% de mortalité.

3) Expérimentalement, il a été constaté que la sulfamidothérapie empêche les pneumocoques de s'encapsuler; elle arrête leur pullulation et favorise leur phagocytose.

4) L'effet des sulfamides chez un pneumonique s'exprime par une chute de température se produisant en général dans les 24 à 48 heures, suivie d'une prompte amélioration clinique (pouls moins rapide,

disparition de la dyspnée et de la sensation de malaise grave).

5) Par contre, les sulfamides ne semblent pas agir sur les signes physiques. Le foyer pulmonaire continue à évoluer, comme le démontre l'examen radiologique indiquant la persistance de l'opacité lobaire et qui ne disparaît que lentement; la crise de diurèse n'apparaît que tardivement, quelques jours après la baisse de température.

6) Parfois, on observe quelques signes d'intolérance, tels que la cyanose, des nausées et des vomissements, qui disparaissent rapidement en général, ils seraient dus à la prescription de doses trop élevées.

7) Certains cas de pneumonies particulièrement graves, récemment publiés, semblent être heureusement influencés par l'association de la sérothérapie anti-pneumococcique avec la sulfamidothérapie.

Vu : *Le Doyen,*
TIFFENEAU.

Vu : *Le Président de Thèse,*
TROISIER.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSV.

BIBLIOGRAPHIE

- AGRANAT (A.-L.), DREOSTI (A.-O.) et ORDMAN (D.). — Traitement de la pneumonie par la 2- (p-amino-benzène-sulfonamido) pyridine (M. et B. 693). (*Lancet*, 11 fév. 1939, p. 309; 18 fév. 1939, p. 308.)
- ALSTED (G.). — Pneumonie à pneumocoques, type III; effet du M. et B. 693. (*Lancet*, 15 avril 1939, pp. 869-871.)
- Traitement de la pneumonie par le M. et B. 693. (*Ugeskr. f. Laeger*, 20 avril 1939, t.101, pp. 480-586.)
- ANDERSON (T.), COOPER (E. D.), CAIRNS (J. G.) et BROWN (D. R.) — Sulfapyridine dans le traitement de la pneumonie à pneumocoques (type II). (*Lancet*, 7 oct. 1939, t. II, n° 15, pp. 776-778.)
- ANDERSON (T. F.) et DOWDESWELL (R. M.). — Traitement de la pneumonie par le M. et B. 693, avec observations bactériologiques. (*Lancet*, 4 fév. 1939, t. I, pp. 252-254.)
- BARBIER, ROUGIER, LÉGER et JACQUIS. — Vingt-trois cas de pneumonie traités par la sulfamide. (*Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 25 avril 1939.)
- BARIÉTY (M.). — Notions récentes sur la bactériologie, le diagnostic biologique et le traitement des infections à pneumocoques. (*Sem. Hôp. Paris*, 1^{er} janvier 1939, t. XV, n° 1, pp. 7-17.)

- BARNETT (H. L.), HARTMANN (A. F.), PERLEY (A. M.) et RUHOFF (M. B.). — Traitement des infections à pneumocoques des nourrissons et des enfants par la sulfapyridine. (*Jour. Am. Med. Ass.*, 11 fév. 1939, t. 112, pp. 518-527.)
- BASMAN (J.) et COOKE (W. L.). — Traitement de la pneumonie par la sulfapyridine. (*West Virginia Med. Jour.*, mai 1939, t. 35, pp. 209-216.)
- BAUER (H.) et ROSENTHAL (S.-M.). — Etudes de chimiothérapie; certains nouveaux composés de soufre actifs dans les infections bactériennes. (*Pub. Health Rep.*, 14 juin 1938, t. 53, p. 40.)
- BENDA (R.). — A propos de l'action de la sulfamidopyridine (693) sur le pneumocoque. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 31 oct. 1938, t. 54, n° 28, pp. 1473-1479.)
- BESNOIT (M.) et GRUPPER (Ch.). — Vingt-cinq cas de pneumopathies aiguës graves traitées par un dérivé soluble de la sulfamide, le 109 M (para-amino-phényl-sulfamide-méthylène-sulfonate de soude). (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 13 mars 1939, t. 55, n° 8, pp. 393-403.)
- BLANKE (K. F.). — Chinfortan « Homburg », nouvelle préparation injectable de quinine (Solvochine+p-aminophényl-sulfonamide) pour le traitement des congestions pulmonaires. (*Med. Welt*, 15 oct. 1938, t. 12, pp. 1493-1494.)
- BLANTON (J. L.). — Traitement par la sulfapyridine (Dagenan). (*West Virginia Med. Jour.*, mai 1939, t. 35, pp. 216-221.)
- BLISS (E. A.) et LONG (P. H.). — Observations sur le mode d'action de la sulfanilamide. (*Jour. Am. Med. Ass.*, 6 nov. 1937, t. 109, p. 1524.)

- BLYTH (W.). — Pneumonie centrale avec hyperpyrexie traitée par le M. et B. 693. (*Brit. Med. Jour.*, 29 avril 1939, t. I, p. 873.) ..
- BRANHAM (S. E.) et ROSENTHAL (S. M.). — Etudes de chimiothérapie. — V. Sulfanilamide-sérum et médicaments associés et sérothérapie des infections expérimentales à méningocoques et à pneumocoques chez la souris. (*Publ. Health Rep.*, 1937, t. 52, p. 685.)
- BRITTON (C. J. C.). — Effets des composés de sulfonamide sur certaines bactéries *in vitro*. (*Brit. Jour. Exper. Path.*, avril 1938, t. 19, pp. 140-143.)
- BROWN (A. E.), BANNICK (E. G.) et HABEIN (H. C.). — Emploi de la sulfanilamide et de la solution de Prontosil. (*Minnesota Med.*, 1937, t. 20, p. 691.)
- BROWN (H. H.). — Traitement de la pneumonie. (*Brit. Med. Jour.*, 16 juill. 1938, t. II, p. 150.)
- BROWNFIELD (O. D.). — Le Prontosil dans la pneumonie. (*Jour. Roy. Nav. Med. Serv.*, janv. 1939, t. 25, pp. 70-72.)
- BULLOWA (J. G. M.). — Le traitement des pneumonies. (*New York, Osford Univ. Press.*, 1937, 1 vol.)
- Pneumonie à pneumocoques type XIV, chez des jumeaux. Traitements différents. (*Jour. Amer. Med. Assoc.*, avril 1939, t. CXII, n° 12, p. 1247.)
- BUTTLE (G. A. H.). — Discussion sur le traitement des maladies bactériennes par des substances dérivées de la sulfanilamide. (*Proc. Roy. Soc. Med.*, 1937, t. 31, p. 154.)
- BUTTLE (G. A. H.), GRAY (W. H.) et STEPHENSON (D.). — Protection de la souris vis-à-vis des streptocoques et d'autres infections par le p-aminoben-zène et substances dérivées. (*Lancet*, 6 juin 1936, t. I, pp. 1286-1290.)

- BUTTLE (G. A. H.), PARISH (H. J.), McLEOD (M.) et STEPHENSON (D.). — Chimiothérapie des infections typhiques et de quelques autres infections non-streptococciques de la souris. (*Lancet*, 20 mars 1937, t. I, pp. 681-694.)
- CAIN (A.), CATTAN (R.) et SIKRAV (H.). — Note sur le traitement des pneumococcies aiguës par la p-amino-phényl-sulfamide. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. Paris*, 18 avril 1938, t. 54, pp. 618-620.)
- Le traitement de la pneumonie par la p-amino-phényl-sulfamide. (*Presse Méd.*, 19 nov. 1938, t. 46, pp. 1714-1716.)
- CATTAN (R.). — Sur le traitement des affections pulmonaires aiguës non tuberculeuses par les corps sulfamides. (*Bull. Gén. Thérap.*, 1939, t. 189, pp. 96-103.)
- CHRISTIE (J. M.). — Chimiothérapie de la pneumonie. (*Lancet*, 30 juill. 1938, t. II, p. 281.)
- COOPE (R.) et LEATHER (E.). — Pneumonie compliquant une hématomérose et traitée par le M. et B. soluble. (*Lancet*, 8 juill. 1939, t. 2, pp. 72-73.)
- COOPER (F. B.) et GROSS (P.). — Sulfanilamide, sérum antipneumococcique et vitamine C, comme traitement de la pneumonie à pneumocoques du type II des rats. (*Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.*, juin 1937, t. 36, pp. 774-776.)
- Traitement par la para-amino-benzène-sulfonamide de la pneumonie expérimentale à pneumocoques du type III. (*Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.*, juin 1937, t. 36, pp. 678-681.)
- DAHLBERG (E.). — Traitement actuel de la pneumonie par le M. et B. 693. (*Svenska Läk.-tidning*, 17 mars 1939, t. 36, pp. 529-552.)

- DAVIS (E.). — Dermatite et stomatite dans la pneumonie par le M. et B. 693. (*Lancet*, 6 mai 1939, t. I, p. 1042.)
- DECOUX. — Discussion sur les sulfamides en thérapeutique. (*Bull. et C. r. Soc. Clin. des Hôp. Bruxelles*, t. 36, n° 1-2, janv. 1939.)
- DECOUX et PATUREAUX. — Le traitement chimiothérapique de la pneumonie. Relation de trois cas personnels guéris par le corps 693. (*Bruxelles Médical*, 18 juin 1939, t. 19, n° 33, pp. 1022-1027.)
- DFLORE (P.) et DEVANT. — Sur l'action du traitement sulfamide dans les pneumopathies aiguës. (*Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 25 avril 1939.)
- DOBBINS (J. M.), RAPPAPORT (H.) et BRESCIA (W. A.). — Sulfapyridine dans le traitement de la pneumonie lobaire et de la bronchopneumonie des nourrissons et des enfants. (*Arch. of Pediat.*, juin 1939, t. 56, n° 6, pp. 375-383.)
- DOMAGK (G.). — Contribution à la chimiothérapie des infections bactériennes. (*Deutsch. Med. Woch.*, 15 fév. 1935, t. 61, pp. 250-153.)
- DOWLING (H. F.) et ABERNETHY (T. J.). — Observations sur l'emploi d'un sel de soude de la sulfapyridine; rapport préliminaire. (*Med. Ann. District of Columbia*, mai 1939, t. 8, pp. 127-131.)
- DYKE (S. C.) et REID (G. C. K.). — Traitement de la pneumonie lobaire par le M. et B. 693. (*Lancet*, 19 nov. 1938, t. II, pp. 1157-1159.)
- EVANS (G. M.) et GAISFORD (W. F.). — Traitement de la pneumonie par le 2-(p-amino-benzène-sulfonamide)pyridine. (*Lancet*, 2 juill. 1938, t. 2, pp. 14-19.)

- FAHRNI (B. M.). — Certains points de traitement des cas de pneumonie par le Dagenan (M. et B. 693); rapport préliminaire. (*Bull. Vancouver Med. Ass.*, fév. 1939, t. 15, pp. 146-148.)
- Compte rendu de 32 cas de pneumonie traités par le Dagenan. (*Bull. Vancouver Med. Ass.*, mai 1939, t. 15, pp. 250-254.)
- FINLAND (M.) et BROWN (J. W.). — Traitement spécifique de la pneumonie à pneumocoques de type I comprenant l'emploi de sérums antipneumococciques du cheval et du lapin et de la sulfanilamide. (*Am. Jour. Med. Sc.*, fév. 1939, t. 107, pp. 151-168.)
- Traitement de la pneumonie à pneumocoques du type III, par le sérum spécifique et la sulfanilamide. (*New England Jour. Med.*, 2 mars 1939, t. 220, pp. 365-372.)
- Traitement spécifique des pneumonies à pneumocoques des types V et VII, comprenant l'emploi des sérums antipneumococciques de cheval et de lapin et de la sulfanilamide. (*Am. Jour. Med. Sc.*, mars 1939, t. 197, pp. 381-393.)
- Etudes d'immunologie chez les malades avec pneumonie à pneumocoques du type III, traités par la sulfanilamide et le sérum. (*Jour. Clin. Investigation*, mai 1939, t. 18, n° 5, pp. 307-317.)
- FINLAND (M.), SPRING (W. C.), LOWELL (F. C.) et BROWN (J. W.). — Sérothérapie spécifique des pneumonies à pneumocoques. (*Ann. Int. Med.*, mai 1939, t. 12, n° 5, pp. 181-182-189.)
- FLEMING (A.). — Action antibactérienne *in vitro* de 2(p-amino-benzène-sulfonamide)pyridine sur les pneumocoques et les streptocoques. (*Lancet*, 9 juill. 1938, t. 11, p. 74.)

- Pouvoir antibactérien du sang des malades recevant 2(p.-amino-benzène-sulfonamide)pyridine (*Lancet*, 3 sept. 1938, t. II, pp. 564-567.)
- FLIPPIN (H. F.). — Rapport préliminaire sur l'emploi de la sulfapyridine dans le traitement de la pneumonie. (*Bull. New York Acad. Med.*, avril 1939, t. 15, pp. 249-251.)
- La sulfapyridine dans le traitement de la pneumonie pneumococcique, basée sur le traitement de 350 cas. (*Dis. of Chest.*, mai 1939, t. 5, n° 5, pp. 8-9.)
- FLIPPIN (H. F.), LOCKWOOD (J. S.), PEPPER (D. S.) et SCHWARTZ. — Traitement de la pneumonie à pneumocoques par la sulfapyridine; compte rendu de 100 cas. (*Jour. Am. Med. Ass.*, 11 fév. 1939, t. 112, pp. 529-534.)
- FLIPPIN (H. F.) et PEPPER (D. S.). — Emploi du 2(p.-amino-benzène-sulfonamide)pyridine dans le traitement de la pneumonie; rapport préliminaire. (*Am. Jour. Med. Sc.*, oct. 1938, t. 196, n° 4, pp. 509-513.)
- FOURNEAU. — Résultats acquis dans le domaine de la chimiothérapie antibactérienne. (1^{er} *Cong. Ass. d. Microbiol. de langue franç.*, Paris, 27-29 oct. 1938.)
- FOURNEAU (E.), TRÉFOUEL (J.-M.), TRÉFOUEL (M^{me}), NITTI (F.) et BOVET (D.). — Chimiothérapie de l'infection pneumococcique par la di-(p.-acétylamino-phényl)sulfone (1399 F). (*C. r. Acad. d. Sc.*, 26 juill. 1937, t. 205, pp. 299-301.)
- GAISFORD (W. F.), EVANS (G. M.) et WHITELAW (W.). — Traitement parentéral par le M. et B. 693, soluble. (*Lancet*, 8 juill. 1939, t. 2, pp. 69-72.)
- GARRETT (R. T.) et TWISS (J. R.). — Traitement de la

pneumonie à pneumocoques III, par le sérum de lapin et la sulfanilamide. (*New York State Jour. Med.*, 15 fév. 1939, t. 39, pp. 345-350.)

GARRISSON (H. F.). — La sulfapyridine dans le traitement de la pneumonie. (*Mississippi Doctor*, avril 1939, n° 4, t. 16, pp. 24-26.)

GOUDSMIT (J.). — Experiences avec le Dagenan dans le traitement de la pneumonie. (*Geneesk. gids*, 3 mars 1939, t. 17, pp. 212-215.)

GRAHAM (D.), WARNER (W. P.), DAUPHINEE (J. A.) et DICKSON (R. C.). — Traitement de la pneumonie à pneumocoques par le Dagenan (M. et B. 693). (*Canad. Med. Ass. Jour.*, avril 1939, t. 40, pp. 325-332.)

GROSS (P.) et COOPER (F. B.). — Efficacité du p.-amino-benzène-sulfonamide dans la pneumonie des rats à pneumocoques du type III. (*Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.*, mars 1937, t. 36, pp. 225-227.)

HEINTZELMAN (J. H. L.), HADLEY (P. B.) et MELLON (R. R.). — Emploi du p.-amino-benzène-sulfonamide dans le traitement de la pneumonie à pneumocoques du type III. (*Amer. Jour. Med. Sc.*, juin 1937, t. 193, pp. 759-763.)

HESSER (S.) et ABOM (S.). — M. et B. 693 dans le traitement de la pneumonie. (*Svenska läk. tidning*, 6 avril 1939, t. 36, pp. 701-710.)

HJORTH (P.). — Traitement de la pneumonie par le M. et B. 693. (*Ugesk. f. laeger*, 20 avril 1939, t. 101, pp. 477-479.)

HODES (H. L.), STIFLER jr. (W. C.), WALKER (E.), MCCARTY (M.) et SHIRLEY (R. G.). — Emploi de la sulfapyridine dans la pneumonie primitive à pneumocoques et dans la pneumonie à pneumoco-

ques associée à la rougeole. (*Jour. Pediatr.*, avril 1939, t. 14, n° 5, pp. 417-446.)

HULST (L. A.) et JORDAN (F. L. G.). — Traitement de la pneumonie et d'autres affections à pneumocoques par la sulfapyridine (M. et B. 693, Dagenan). (*Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.*, 8 varil 1939, t. 83, pp. 1592-1599.)

JOSEPHSON (E. M.) et KLEWAN (G.). — Traitement de la pneumonie par la sulfanilamide. (*Nature*, London, 29 avril 1939, t. 143, p. 725.)

KEMKES (B.). — Sur la chimiothérapie de l'infection à pneumocoques. (*Klin. Woch.*, 24 juill. 1937, t. XVI, n° 39, pp. 1041-1044.)

KEMKES et STEILER. — Chimiothérapie de la pneumonie et des septicémies à pneumocoques. (*Klin. Woch.*, 1^{re} oct. 1938, t. 17, n° 40, pp. 1394-1395.)

KEPL (M.) et GUNN (F. D.). — La sulfapyridine et la sérothérapie dans la pneumonie lobaire expérimentale des rats. (*Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.*, avril 1939, t. 40, pp. 529-532.)

KING (F. H.) et LESLIE (A.). — Saturation oxygénée du sang artériel dans la cyanose par la sulfanilamide. (*Jour. Am. Med. Ass.*, 18 juin 1938, t. 110, p. 2069.)

KOHLSTAEDT (K. G.) et PAGE (I. H.). — Traitement de la pneumonie à pneumocoques par la sulfapyridine. (*Jour. Indiana Med. Ass.*, mai 1939, t. 32, p. 273.)

KREIDLER (W. A.). — Traitement des infections à pneumocoques chez les lapins par la sulfanilamide. (*Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, oct. 1937, t. 37, pp. 146-149.)

LANGDALE-SMITH (H. G.). — Traitement de la pneumonie

par le M. et B. 693. (*Brit. Med. Jour.*, 11 mars 1939, t. I, p. 506.)

LAWRENCE (E. A.). — Pneumonie à pneumocoques du type III; effet du para-amino-benzène-sulfonamido-pyridine dans le traitement. (*New York State Jour. Med.*, 1^{er} janv. 1939, t. 39, pp. 22-25.)

LEGER (L. H.) et HASHINGER (F. H.). — Traitement de la pneumonie par la sulfapyridine. (*Jour. Kansas Med. Soc.*, mai 1938, t. 40, pp. 185-189.)

LEOPOLD (J.-S.) et SOBEL (I.-P.). — Traitement par la sulfapyridine des pneumonies du nourrisson et de l'enfant. (*Arch. Pédiatr.*, sept. 1939, t. LVI, n^o 9, pp. 581-590.)

LÉPINAY, cité par CATTAN. — (*Maroc Médical*, déc. 1938.)

LEVADITI (C.), GIRARD (A.) et VAISMAN. — Chimiothérapie des infections expérimentales (gonocoque, méningocoque, pneumocoque et streptocoque) par la diacétyldioxydiphénylsulfone. (*C. r. Soc. Biol.*, 8 janv. 1939, pp. 19-21.)

LEVADITI, VAISMAN et M^{lle} KRASNOFF. — Mécanisme d'action des dérivés benzéniques du soufre dans l'infection pneumococcique expérimentale. (*C. r. Soc. Biol.*, 8 janv. 1938, t. 127, n^o 1, pp. 22-24.)

LEVADITI, VAISMANN et KRASNOFF (D.). — Mécanisme de l'action chimiothérapique des dérivés à base de soufre dans les pneumococcies expérimentales. (*Bull. Acad. Méd.*, 24 mai 1938, t. 119, pp. 553-576.)

LITTER L.), LITVAK (A. M.) et GIVAN (T. B.). — Emploi de la sulfapyridine dans le traitement de la pneumonie compliquant la coqueluche. (*Arch. Pédiatr.*, août 1939, t. LVI, n^o 8, pp. 518-529.)

LOEFFLER (W.), HEGGLIN (R.) et MAIER (C.). — Résultats

cliniques dans le traitement des pneumonies lobaires par le sérum spécifique et la sulfapyridine (Dagenan). (*Schweiz. Med. Wochenschr.*, 8 juill. 1939, t. 69, n° 27, pp. 617-619.)

LOHMAN (W. H.) et BOGUÉ (R. M.). — Traitement de la monie par la sulfapyridine. (*Brroklyn Hosp. Jour.*, avril 1939, t. I, pp. 122-126.)

LONG (P. H.). — Sulfapyridine. (*New York State Jour. Med.*, 15 mars 1939, t. 39, p. 540.)

— Traitement de certaines infections par la sulfanilamide ou de ses dérivés. (*Internat. S. Digest.*, 1937, t. 23, p. 259.)

LONG (P. H.) et BLISS (E. A.). — Para-amino-benzène-sulfonamide et ses dérivés. (*Jour. Am. Med. Ass.*, 2 janv. 1937, t. 108, p. 32.)

— Para - amino - benzène - sulfonamide (sulfanilamide) ou ses dérivés dans le traitement des infections dues aux streptocoques bêta-hémolytiques, pneumocoques et méningocoques. (*Southern Med. Jour.*, 1937, t. 30, p. 479.)

LONG (P. H.), BLISS (E. A.) et FEINSTONE (W. H.). — Mode d'action, emploi clinique et les manifestations toxiques de la sulfanilamide. (*Jour. Am. Med. Ass.*, 14 janvi. 1939, t. 112, N° 2, pp. 114-121.)

LOUIS (D. J.). — Traitement des pneumonies par la sulfanilamide. (*Illinois Med. Jour.*, mai 1938, t. 73, pp. 422-425.)

LUNDSTEEN (E.) et MOGENSEN (E.). — Traitement de la pneumonie croupeuse par le M. et B. 693. (*Nord. Med. (Hospitalst.)*, 6 mai 1939, t. 2, pp. 1303-1305.)

MACCOLL (W. A.). — Expérience clinique avec la sulfapyridine; relation de 33 cas. (*Jour. Pediatr.*, mars 1939, t. 14, pp. 277-289.)

- MACKAN (J. H.), ROGERS (K. B.) et FLEMING (A.). — M. et B. 693 et pneumocoques. (*Lancet*, 11 mars 1939, pp. 562-568.)
- MARSCHALL (E. K.) et WALZL (E. M.). — Sur la cyanose causée par la sulfanilamide. (*Bull. John Hopkins Hosp.*, août 1937, t. 61, p. 140.)
- MARSHALL (E. K.) jr. et LONG (P. H.). — Emploi intra-veineux de la sulfapyridine de soude. (*Jour. Am. Med. Ass.*, 29 avril 1939, t. 112, pp. 1671-1675.)
- MARTIN (R.) et DELAUNAY (A.). — Incidents et accidents de la thérapeutique par les divers composés organiques du soufre (1162 F, 1399 F, etc.). (*Ann. Méd. Chir.*, 15 mars 1938, t. III, n° 3, pp. 105-116.)
- MEAKIN° (J. C.) et NANSON (F. R.). — Traitement de la pneumonie pneumococcique par la sulfapyridine. (*Canad. Med. Asso. Jour.*, avril 1939, t. 40, pp. 333-336.)
- MEERSEMAN (F.), CAMELIN (A.) et DICHARY (M.). — Essais de traitement des affections pulmonaires aiguës à pneumocoques par le corps 693 (Dagenan). (*oc. Med. Hôp. Lyon*, 18 avril 1939.)
- MILLETT (J.). — Sulfanilamide; relation d'un cas. (*New York State Jour. Med.*, 15 oct. 1937, t. 37, pp. 1743-1744; 1^{er} nov. 1937, t. 37, p. 1851.)
- MOLLARD (H.) et DURET (M.). — Les nouveaux dérivés organiques du soufre dans les infections respiratoires. (*Paris Méd.*, 12 nov. 1938, t. XXVIII, n° 46, pp. 361-364.)
- MONOD (P.). — Traitement des pneumococcies pulmonaires d'après les travaux américains récents. (*Arch. Med. Chir. App. Pesp.*, 1938, t. XIII, n° 6, pp. 466-484.)

- MOURIQUAND, SAVOYE et WENGER. — Notes sur l'action des sulfamides sur diverses infections de l'enfant. (*Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 25 avril 1939.)
- NITTI (F.), BOVET (D.) et TRÉFONEL. — Etude expérimentale de quelques dérivés nouveaux sur les streptocoques et les pneumocoques. (1^{er} *Congrès de l'Ass. d. Microbiol. de langue fr.*, Paris, 27-29 oct. 1938.)
- NITTI (F.), TRÉFOUEL, TRÉFOUEL (Th.) et BOVET (D.). — Quelques données expérimentales en chimiothérapie antipneumococcique. (*Bull. Gén. de Thér.*, 1939, n° 3, pp. 81-86.)
- OSGOOD (E. S.). — Culture de la moelle humaine; étude comparée des effets de la sulfanilamide et du sérum antipneumococcique sur l'évolution des infections expérimentales à pneumocoques. (*Arch. Int. Med.*, août 1938, t. 62, n° 2, pp. 181-198.)
- Principes qui doivent gouverner l'emploi thérapeutique de la sulfanilamide. (*Northwest Med.*, oct. 1938, t. 37, pp. 314-317.)
- OSGOOD (E. E.) et BROWNLEE (I. F.). — Mode d'action de la sulfanilamide. (*Jour. Am. Med. Ass.*, 31 mai 1938, t. 110, p. 1770.)
- OTTENBERG, REUBEN et FOX (C. L.). — Explication de la cyanose causée par le traitement sulfanilamique. (*Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, mai 1938, t. 38, n° 5, p. 479.)
- PEPPER (D. S.), FLIPPIN (H. F.), SCHWARTZ (L.) et LOCKWOOD (J. S.). — Les résultats du traitement par la sulfapyridine dans 400 cas de pneumonie à pneumocoques classés suivant les divers types. (*Amer. Jour. Med. Sc.*, juillet 1939, t. 198, n° 1, pp. 22-35.)

- PLUMMER (N.) et ENSWORTH (H.). — Rapport préliminaire sur l'emploi de la sulfapyridine dans le traitement de la pneumonie. (*Bull. New York Acad. Med.*, avril 1939, t. 15, n° 4, pp. 241-248.)
- PRÉVOST (J.), HÉBERT (G.) et LECLERC (G.). — Evolution de la thérapeutique des pneumopathies aiguës depuis deux ans; le sérum de cheval, le sérum de lapin et le M. B. 693. (*Union Méd. du Canada*, famides. (*Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 18 avril 1939.)
avril 1939, t. 68, n° 4, pp. 375-383.)
- PRICE (A. E.). — Traitement moderne de la pneumonie. (*Jour. Michigan Med. Soc.*, fév. 1937, t. 36, p. 77.)
- PRICE (A. E.) et MYERS (G. B.). — Traitement de la pneumonie à pneumocoques par la sulfanilamide. (*Jour. Am. Med. Ass.*, 18 mars 1939, t. 112, n° 11, pp. 1021-1027.)
- RAHM (N.). — Traitement de la pneumonie par le M. et B. 693. (*Swenska läk.-tidning.*, 13 janv. 1939, t. 36, pp. 101-110.)
- REDDICK (W. G.). — Emploi de la sulfanilamide dans les pneumonies. (*Internat. Clinics*, sept. 1938, t. 3, n° 9, pp. 200-207.)
- RAVAULT (P.), GIRARD (M.), MULLER (B.) et GRUMBACH (P.). — Dix observations de pneumonie lobaire aiguë chez l'adulte, traitées par les dérivés sulfonés.
- REIMANN (H. A.). — Les pneumonies. (Philadelphie, 1938, 481 pp., Saunders and C°.)
- REVERS (F. E.). — Administration du Dagenan dans les pneumonies, les broncho-pneumonies, les influenza graves et d'autres infections. (*Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.*, 29 avril 1939, t. 83, pp. 1950-1952.)

- ROECKER (R. D.) et MILLETT (J.). — Culture sanguine : adjuvant pour déterminer le type de la pneumonie lobaire, avec remarque sur la sulfanyl-sulfanilamide dans la pneumonie lobaire et la septicémie à type III. (*New York State Jour. Med.*, 1^{er} janv. 1939, t. 39, n° 1, pp. 26-30.)
- ROSENTHAL (S. M.). — Etudes de chimiothérapie; chimiothérapie des infections expérimentale à pneumocoques. (*Publ. Health Rep.*, 8 janv. 1937, t. 52, n° 1, pp. 48-53.)
- ROEMCKE (O.) et VOGT (E.). — Pneumonie traitée par le M. et B. 693. Revue de 342 cas. (*Lancet*, 7 oct. 1939, pp. 778-786.)
- ROSENTHAL (S. M.). — Etudes de la chimiothérapie; effet du p.-amino-benzène-sulfanamide sur les pneumocoques *in vitro*. (*Pub. Health Rep.*, 12 fév. 1937, t. 52, pp. 192-196.)
- ROSENTHAL (S. M.), BAUER (H.) et BRAHAM (S. E.). — Etudes de chimiothérapie : IV. Etudes comparées des composés de sulfanamide dans les infections expérimentales à pneumocoques, streptocoques et méningocoques. (*Publ. Health Rep.*, 1937, t. 52, p. 662.)
- RUBEGNI (R.). — Le traitement de la pneumonie lobaire par le p.-amino-benzol-sulfanidopyrine. (*Il Policlinico*, 28 août 1939, t. XLVI, n° 35, pp. 1531-1553.)
- RUBIO (H.). — Séméiologie et chimiothérapie de la pneumonie lobaire aiguë. (*Arch. Med. Ferrc.*, mars-avril 1939, t. 1, pp. 37-47.)
- RUEGSEGGER (J. M.) et HAMBURGER (M.). — L'effet de la sulfanilamide dans les infections pneumococques des souris. (*Jour. Infect. Dis.*, janv.-fév. 1939, t. LXIV, n° 1, pp. 18-24.)

- SADUSK (J. F.) jr. — Observations sur le traitement par la sulfanilamide de la pneumonie et de la méningite dues aux pneumocoques du type III. (*New England Jour. Med.*, 17 nov. 1938, t. 219, pp. 787-790.)
- SALEN (A.). — Cas de granulocytopénie due au traitement de la pneumonie par le M. et B. 693. (*Svenska läk.-tidning*, 28 avril 1939, t. 36, pp. 837-840.)
- SCHMIDT (L. H.). — Emploi de la sulfanilamide dans le traitement des infections à pneumocoques du type XIV chez la souris. (*Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, oct. 1938, t. 37, pp. 205-206.)
- SEVERIN (F.). — Résultats avec le Prontosil dans le traitement des pneumonies. (*Wien. Med. Wochschr.*, 9 avril 1938, t. 88, pp. 418-420.)
- SMITH (F. J.) et NEEDLES (R. J.). — Relation de 50 cas de pneumonie lobaire aiguë des adultes traités par la sulfapyridine. (*Amer. Jour. Med. Soc.*, juill. 1939, t. 198, n° 1, pp. 19-22.)
- SOUTHWORTH (H.) et COOKE (C.). — Hématurie, douleur abdominale et rétention azotée associée à la sulfapyridine. (*Jour. Am. Med. Ass.*, 6 mai 1939, t. 112, n° 18, pp. 1820-1821.)
- STENGER (K.). — Résultats du traitement des infections grippales et des pneumonies. (*Deutsch. Med. Wchnschr.*, 21 avril 1939, t. 65, pp. 634-636.)
- STOKINGER (H. E.). — Absorption, acétylation et excrétion du 2 sulfanilamido-pyridine (Dagenan, M. et B. 693). (*Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.*, janv. 1939, t. 40, pp. 61-65.)
- TELLING (M.) et OLIVIER (W. A.). — Cas de pneumonie massive du type III avec collapsus massif, traité

par la 2(p.-amino-benzène-sulfonamide)pyridine. (*Lancet*, 18 juin 1938, t. I, pp. 1391-1393.)

TRÉFOUEL (J.), M^{me} TRÉFOUEL, N(55) (F.) et BOVET (D.).
— Données expérimentales sur la chimiothérapie des maladies infectieuses. (*Ann. Med. Chir.*, 15 mars 1938, t. III, n° 3, pp. 61-77.)

TROISIER (J.), BARIÉTY (M.) et BROUET (G.). — Le traitement sérothérapique des infections pneumococciques. (*Bull. Gén. Thér.*, 1939, n° 3, pp. 87-95.)

TSAO (Y. F.), MCCracken (M. E.), JI CHEN KUO (P. T.) et DALE (C. L.). — Complication rénale par le traitement avec la sulfapyridine. (*Jour. Am. Med. Ass.*, 30 sept. 1939, t. 113, n° 14, pp. 1316-1319.)

WHITBY (L. E. H.). — Essai expérimental de l'efficacité thérapeutique des amino-composés, avec référence particulière au p.-benzylamino-benzène-sulfonamide. (*Lancet*, 26 juin 1937, t. I, pp. 1517-1519.)

— Chimiothérapie des infections à pneumocoques et autres infections par le 2-(p.-amino-benzène-sulfonamide)pyridine. (*Lancet*, 28 mai 1938, t. I, pp. 1210-1212.)

— Chimiothérapie des infections bactériennes. (*Lancet*, 12 nov. 1938, t. 2, pp. 1095-1103.)

WHITEHEAD (W. M.) et CARTER (C. C.). — La sulfapyridine et la pneumonie. (*Jour. Am. Med. Ass.*, 24 juin 1939, t. 112, pp. 2594-2595.)

WHITTEMORE (W. L.), ROBSTER (C. L.) et RIEDER (P. A.).
— Traitement de la pneumonie par la sulfapyridine. (*New York State Jour. Med.*, 11 mars 1939, t. 39, pp. 540-543.)

WIEN (R.). — Toxicité de la 2-(p.-amino-benzène-sulfa-

mide) pyridine. (*Quart. Jour. Pharm. a. Pharmacol.*, avril-juin 1938, t. II, p. 217.)

WILLIAMS (R. B.) et LAWSON (G. B.). — Preuve graphique de la réponse à la sulfanilamide dans la pneumonie et dans les infections à pneumocoques. (*Virginia Med. Monthly*, déc. 1938, t. 63, pp. 727-732.)

WILLIAMS (R. H.) et MORGAN (H. J.). — Traitement par la sulfapyridine de 50 sujets atteints d'une pneumonie à pneumocoques. (*South. Med. Jour.*, juin 1939, t. 32, n° 6, pp. 601-608.)

WILSON (A. T.). — Sulfapyridine dans le traitement de la pneumonie du nourrisson et de l'enfant. (*Jour. Am. Med. Ass.*, 15 avril 1939, t. 112, pp. 1435-1439.)

WORMS (R.). — A propos du traitement de quelques infections à pneumocoques (Pneumopathies. Septicémies. Méningites. Arthrites. Rhino-pharyngites grippales). (*Bull. Gén. Thérap.*, 1939, n° 3, pp. 114-119.)

XXX. — Sulfapyridine (dérivé de la sulfanilamide); compte rendu spécial du Conseil de Pharmacie et de Chimie. (*Jour. Am. Med. Ass.*, 6 mai 1939, t. 112, n° 18, pp. 1830-1831.)

YOUNG (W. A.) et GONSALVES (J. B.). — M. et B. 693 dans le traitement de la pneumonie : cas au Sewa Hadji Hospital, Der es Salaam. (*East African Med. Jour.*, avril 1939, t. 16, p. 24.)

TABLE DES MATIERES

Introduction	11
L'expérimentation en chimiothérapie antipneumococcique	15
Traitement de la Pneumonie par les sulfamides et leurs dérivés	14
A. — Traitement par le 1162 F.....	27
B. — Traitement par la sulfapyridine ou M. et B. 693	34
Association de la sérothérapie à la chimiothérapie sulfamidique	46
Conclusions	51
Bibliographie	53

Imprimé par R. FOULON
29, rue Deparcieux, Paris XIV^e.
